

# Technologie-Transfer in der Biotechnologie

Wandrey, Christian

Veröffentlicht in:  
Jahrbuch 1999 der Braunschweigischen  
Wissenschaftlichen Gesellschaft, S.127-138



J. Cramer Verlag, Braunschweig

CHRISTIAN WANDREY, Jülich

**Technologie-Transfer in der Biotechnologie**

Braunschweig, 11. Juni 1999

Zunächst möchte ich der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft und ihrem Präsidenten, Herrn Prof. Kamp, von Herzen für die ehrenvolle Auszeichnung danken, die mir mit der Verleihung der Carl-Friedrich-Gauß-Medaille zuteil geworden ist. Herrn Prof. Klein, der schon meine Habilitationsschrift als auswärtiger Referent beurteilt hat, danke ich sehr für seine Laudatio. Herrn Prof. Schügerl, meinem verehrten akademischen Lehrer, danke ich dafür, daß er mich der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft vorgeschlagen hat. Ein Vorschlag, der offensichtlich erfolgreich war, so daß ich heute zu Ihnen sprechen kann. In meinen Dank einschließen möchte ich auch meine Frau. Wir beide freuen uns sehr über Ihre Einladung in diesem festlichem Rahmen.

Bei der Vorbereitung für diesen Vortrag habe ich mich ein wenig mit der Geschichte der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft und mit dem Leben von Carl-Friedrich Gauß beschäftigt. Unter den Motiven, die zur Gründung der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft geführt haben, findet sich der Satz: „Maßgebend war der Wunsch nach Überwindung ... einer einseitigen Orientierung der Forschung auf *rasche Verwertbarkeit* ihrer Ergebnisse.“<sup>1</sup> Mir war die Umsetzung von Forschungsergebnissen in die Praxis immer wichtig und sie hat mir sogar Spaß gemacht. Das mag mit meinem Arbeitsgebiet, der Biotechnologie, zusammenhängen. Eine Definition für Biotechnologie lautet: Biotechnologie ist die *integrierte Anwendung* von Biochemie, Mikrobiologie und Verfahrenstechnik. Nach dieser Definition ist die Biotechnologie im engeren Sinne keine selbständige Wissenschaftsdisziplin, sie verknüpft vielmehr Ergebnisse anderer Disziplinen mit dem Ziel der Anwendung. Ich hatte und habe das Glück, mit Frau Prof. Kula (Biochemie) und Herrn Prof. Sahm (Mikrobiologie) seit vielen Jahren in Jülich zusammenarbeiten zu können. Ich benutze die Gelegenheit gern, um beiden für ihre langjährige fruchtbare Zusammenarbeit zu danken.

Obwohl von der Ausbildung her Chemiker, ist mein Feld heute mehr die Verfahrenstechnik oder genauer die Bioreaktionstechnik. Dabei geht es hauptsächlich um die Ausgestaltung und Berechnung von Apparaten – Bioreaktoren –, in denen, von Biokatalysatoren beschleunigt, interessante chemische Reaktionen ablaufen. Eine *rasche Verwertbarkeit* hat es aber schon deshalb nicht gegeben, da einfach der Transferprozeß von den ersten Ideen bis zur Umsetzung in die industrielle Praxis in der Mehrzahl der Fälle zwischen 7 und 10 Jahre gebraucht hat.

---

<sup>1</sup> Jahrbuch 1997 der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft, Verlag Erich Golze GmbH & Co. KG, Göttingen, 1998.

Gauß selbst hat sich – so könnte man heute formulieren – um Technologietransfer bemüht: „Trotz aller Mühsal ... fühlte sich Gauß mit seinen geodätischen *Messungen* und Rechnungen einer traditionellen Aufgabe der *praktischen* Mathematik in hohem Maße verpflichtet.“<sup>2</sup> Die berühmte Gauß-Kurve, die heute noch jeden 10-Mark-Schein ziert, ist ein beredtes Beispiel dafür.

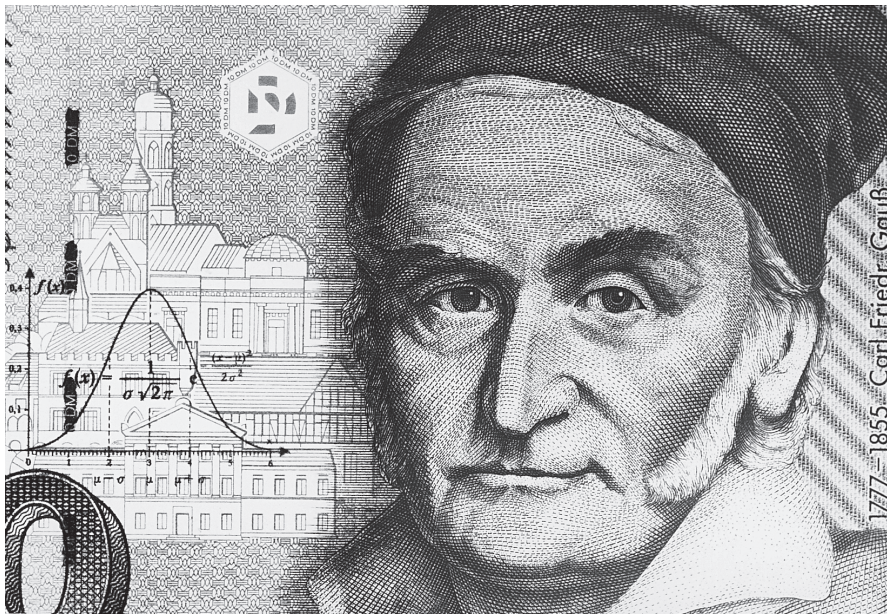


Abb. 1: Gauß-Kurve

Ich möchte Ihnen nun einige Beispiele dafür vorstellen, wie in unseren Forschungsarbeiten neue Ideen entstanden sind und wo sie Eingang in die Praxis gefunden haben. Die Forschung braucht heute mehr den je – angesichts eines hier schon voll realisierten globalen Wettbewerbs – Geld, um auf neue Ideen zu kommen (Invention). Die Forscher müssen – nach meiner Überzeugung – aber mehr als früher offen für die Umsetzung ihrer Ideen in die Praxis sein (Innovation). Es handelt sich gleichsam um einen Kreislauf, bei dem zunächst Geld in Wissen umgewandelt wird und danach Wissen in Geld.

<sup>2</sup> Hans Wußling, „Carl-Friedrich Gauß“, Teubner Verlagsgesellschaft, 1982.

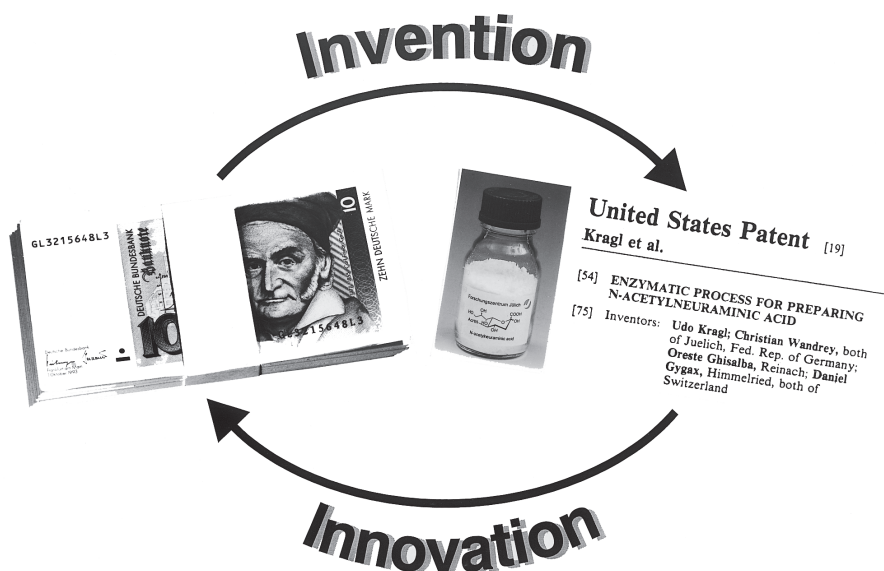


Abb. 2: Kreislauf von Geld und Wissen

Bei meinem ersten Beispiel geht es um biologische Abwasserreinigung. Die (finanzielle) Bedeutung dieses (Kreislauf)-Prozesses kann jeder Bürger abschätzen; wenn er auf seine Wasserrechnung sieht, merkt er, daß die Abwasserreinigung erheblich teurer ist als die Frischwasserbereitstellung. Die biologische Beseitigung von Abwasserinhaltsstoffen beruht hauptsächlich auf der kalten Oxidation von Kohlenstoffverbindungen zu Kohlendioxid und Wasser mit Hilfe von Luftsauerstoff; der sogenannten aeroben Abwasserreinigung mit „Atmern“. Dabei entsteht viel neue Biomasse, die zum Teil mit Hilfe anderer Mikroorganismen unter Ausschluß von Sauerstoff in Faultürmen zersetzt wird. Es war lange bekannt, daß solche Mikroorganismen nicht nur Klärschlamm, sondern auch Abwasserinhaltsstoffe direkt abbauen können. Die direkte Abwasserreinigung ohne Sauerstoff ist gleichsam eine *kalte Pyrolyse* - also die Zersetzung einer Verbindung in Bruchstücke unter Ausschluß von Sauerstoff.



So kann z.B. Glucose zu Kohlendioxid und Methan (Biogas) zersetzt werden. In Ermangelung des Luftsauerstoffes wird der in der Ausgangssubstanz enthaltene Sauerstoff benutzt, um einen Teil des Moleküls zu oxidieren. Damit bleibt ein anderer Teil des Moleküls als reduziertes Bruchstück zurück (Methan). Bei diesem Prozeß wird nur sehr wenig

Energie gewonnen, so daß die beteiligten Mikroorganismen sich nur sehr langsam vermehren. Deshalb galt die Abwasserreinigung ohne Sauerstoff, die sogenannte anaerobe Reinigung mit „Gären“, lange Zeit als „lahm“. Wir haben nun gefunden, daß die Stoffwechselaktivität von Gärern den Atmern durchaus vergleichbar ist. Dies macht auch biologisch Sinn, denn die prinzipiell limitierte Energiegewinnung dieser Mikroorganismen sollte nicht noch durch verminderten „Durchsatz“ weiter reduziert werden. Wir haben beobachtet, daß solche Mikroorganismen unter bestimmten Bedingungen dazu neigen, Oberflächen zu bewachsen. Dies kann dazu ausgenutzt werden, in makroporösen Trägermaterialien (z.B. Lavaschlacke) eine hohe Biomasse (Biokatalysator)-Konzentration zu erzeugen. In einem Bioreaktor, durch den das zu reinigende Abwasser läuft, läßt sich so der sich langsam vermehrende Biokatalysator optimal zurückhalten, bis der Überschuß aus den Poren herausquillt. Anaerobe Abwasserreinigung wird mit Mischpopulationen – in einer Freßkette – durchgeführt. Das Futter dafür (das Abwasser) fällt meist in einer Zusammensetzung an, das nicht das optimale „Menü“ für die Mikroorganismen darstellt. Fehlende Komponenten (z.B. Spurenelemente) müssen ergänzt werden. Wir haben eine optimale Mischpopulation, das beste Medium, die beste Temperatur und den besten pH-Wert durch eine rechnergeführte Selbstoptimierung des Prozesses gefunden, der an der Steigerung der Biogasproduktionsrate über einen optimalen (nicht maximalen) Selektionsstreß orientiert war.

Die Innovation im engeren Sinne bestand in der Entwicklung und Maßstabsvergrößerung eines sogenannten Festbett-Umlauf-Reaktors.

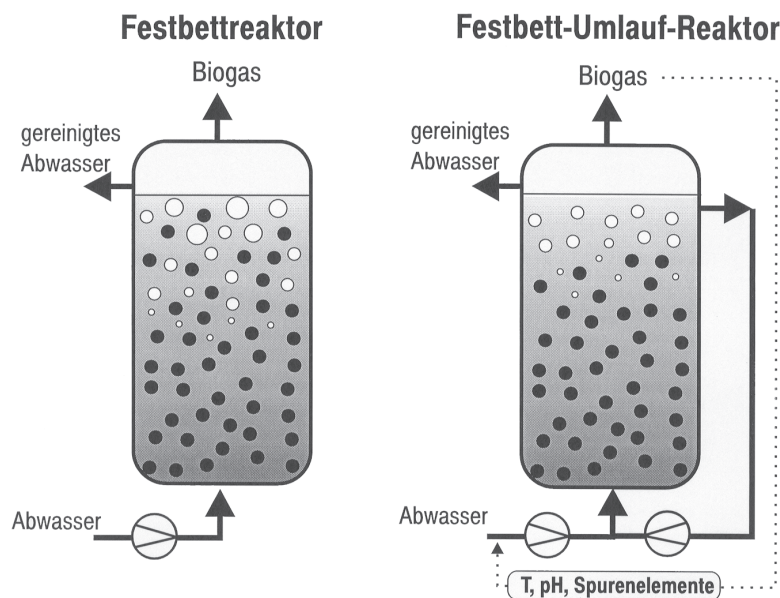


Abb. 3: Festbett-Umlauf-Reaktor



Das Abwasser durchströmt während einer Gesamtaufenthaltszeit im System mehrfach eine Säule. Während laufend gereinigtes Wasser den Kreislauf verläßt, speist eine Pumpe kontinuierlich Abwasser nach. Dadurch vermeidet man übermäßige Konzentrationsgradienten entlang der Betthöhe. Außerdem verläßt bei jedem Kreislauf das während eines Durchgangs gebildete Biogas das System, während das Wasser erneut umgepumpt wird. Dadurch verhindert man, daß allzu viele Gasblasen im System akkumulieren.

Zur Innovation gehörte auch die Überwindung von Vorurteilen, z.B. auch bei Genehmigungsbehörden, die eine bisher nicht erprobte Technik für nicht genehmigungsfähig hielten. Es wurden 3 Lizenznehmer gefunden, 8 Anlagen sind gebaut worden.

Bei dem nächsten Beispiel geht es um den Einsatz eines isolierten Enzyms zur Herstellung von L-Aminosäuren. Enzyme sind Biokatalysatoren, die man z.B. aus Mikroorganismen gewinnen kann. L-Aminosäuren sind die Bausteine von Eiweiß, die z.B. in Infusionslösungen benötigt werden. In der klassischen chemischen Synthese erzeugte Aminosäuren stellen ein Gemisch von Molekülen dar, die sich zueinander verhalten wie linke Hand und rechte Hand (L-Form und D-Form). Die für den Einsatz in der Humanmedizin gewünschte L-Form wird gleichsam auf einem Umweg erhalten, indem man ein Derivat beider Formen herstellt und anschließend diese Derivatisierung nur bei der L-Form mit Hilfe eines Enzyms wieder rückgängig macht. Die L-Form kann nun durch Kristallisation gewonnen werden, während die derivatisierte D-Form in der Lösung verbleibt. Als Derivate werden N-Acetylaminosäuren eingesetzt. Das erforderliche Enzym, eine sogenannte Acylase, gewinnt man mit erheblichem Aufwand aus Mikroorganismen. Daher wurde das Enzym in der Vergangenheit an Trägermaterialien gebunden, um es in einem kontinuierlichen Prozeß laufend wieder verwenden zu können.

Die Natur verwirklicht die kontinuierliche Nutzung ihrer Katalysatoren, z.B. in Mikroorganismen dadurch, daß sie Edukte (z.B. Glucose) über die Zellmembran (einer Hefezelle) aufnimmt und nach katalytischer Umsetzung die Produkte (z.B. Ethanol) über die Membran wieder abgibt. Wir haben eine mikrobielle Zelle als einen diffusiv betriebenen Enzym-Membran-Reaktor verstanden. Nur im Maßstab der Mikroorganismen ist der Stofftransport über die Diffusion schnell genug. Bei größeren Systemen wird der Stofftransport konvektiv (vgl. unser Herz) betrieben. Die Biotechnik benötigt also einen konvektiv betriebenen Enzym-Membran-Reaktor. Die Verwendung von Membranen ermöglicht dabei den kontinuierlichen Einsatz von Homogenkatalysatoren ohne Transportlimitierung, die bei der Trägerfixierung von Katalysatoren nie vollständig auszuschließen ist. Die praktische Umsetzung erfolgte in einem Kreislaufreaktor.

Kernstück des Flüssigkeitskreislaufes ist ein Hohlfasermodule. Dieses kann man sich vorstellen wie ein Bündel poröser Makkaronistangen. Der lösliche Katalysator und die Reaktanten werden im Kreis gepumpt. Das Edukt wird über eine zweite Pumpe laufend in den Kreislauf eingeführt. Eine entsprechende Menge Produkt verläßt den Kreislauf über die Poren der Membran, wobei der Katalysator zurückbleibt. Die Kreislaufpumpe sorgt dafür, daß sich der Katalysator nicht vor der Membran anreichert (Vermeidung von Konzentrationspolarisation). Da biologische Katalysatoren nur begrenzte Stabilität auf-

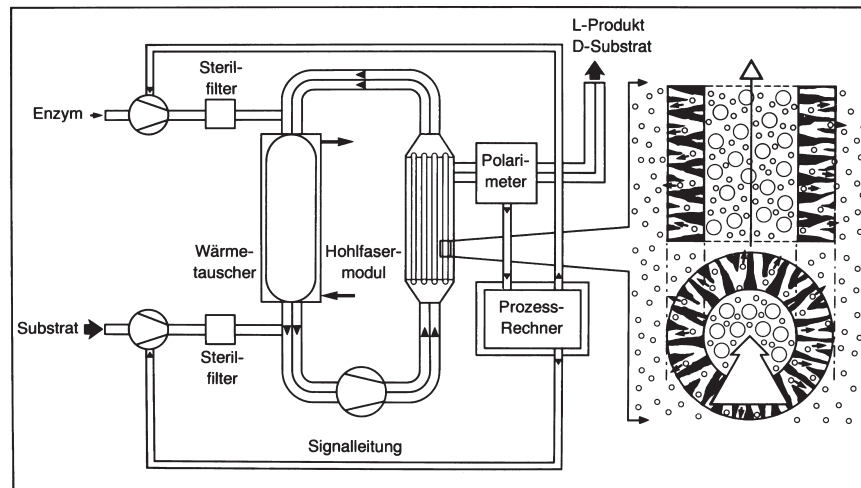
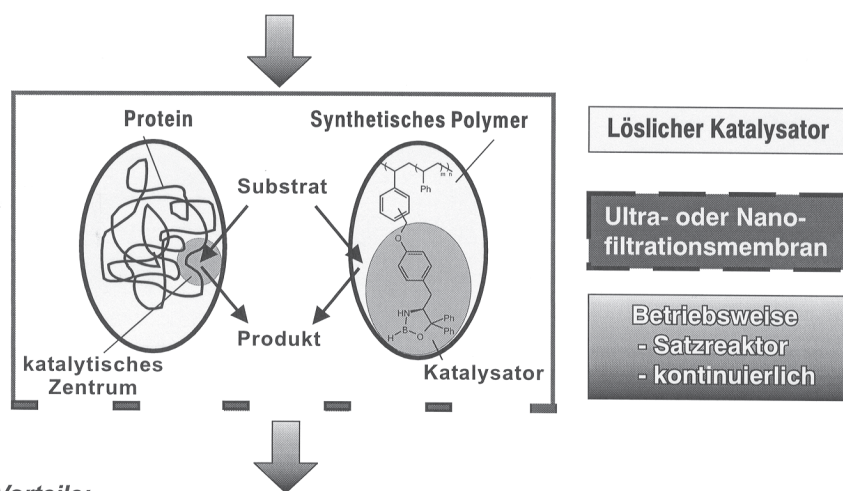


Abb. 4: Enzym-Membran-Reaktor

weisen, sorgt eine Enzympumpe für eine entsprechende Ergänzung (1 - 3 % der Ausgangsmenge pro Tag). Damit läßt sich auch erreichen, daß immer nur die gerade für einen bestimmten Umsatz benötigte Katalysatormenge zur Verfügung gestellt wird und man erhält eine wirtschaftlich optimale Regelung. Bei der Trägerfixierung von Enzymen kann man beobachten, daß Mikroorganismen diese gleichsam als Futter von der Oberfläche abknabbern. Durch Verwendung von Sterilfiltern, die für Mikroorganismen undurchdringlich sind, kann man dieses hier vermeiden. Das Produkt erhält man durch die Poren eines noch viel feineren Filters (Ultrafilter). Dieser Filter würde selbst Pyrogene (fiebererzeugende Substanzen, z.B. Bruchstücke von Mikroorganismen) zurückhalten. Daher kann man die so filtrierte Produktlösung direkt in der Medizin einsetzen. Das Verfahren wurde mit der Degussa AG zusammen kommerzialisiert. Zur Zeit werden jährlich etwa 250 Tonnen L-Methionin für Infusionslösungen produziert. Das entspricht einem Weltmarktanteil von 75 %.

Die Idee der kontinuierlichen Homogenkatalyse mit Biokatalysatoren läßt sich auch auf chemisch synthetisierte Katalysatoren übertragen. Heute nutzt man bei der Synthese von Homogenkatalysatoren auch die Erkenntnisse aus der Enzymkatalyse zur Herstellung sogenannter „Chemzymes“ oder „Synzymes“. Moderne Homogenkatalysatoren erreichen bisweilen die Stereoselektivität von Enzymen, sind an Wasser als Lösungsmittel nicht gebunden und können Redoxreaktionen unabhängig von Überträgermolekülen (Coenzymen) katalysieren. Daher lag es nahe, die erfolgreiche Idee des Enzym-Membran-Reaktors auf die Anwendung von chemisch synthetisierten Homogenkatalysatoren zu übertragen. Diese Katalysatoren sind jedoch zu klein, um von entsprechenden Membranen zurückgehalten zu werden. Bei der Heterogenisierung kommt es häufig zum Verlust der Stereoselektivität.

Die Lösung bestand in der Anbindung von Homogenkatalysatoren an lösliche Polymere über einen Abstandshalter (spacer-Molekül). Die eigentliche aktive Stelle des Katalysators ist von ähnlicher Größe wie bei einem Enzym. Zur dreidimensionalen Anordnung der aktiven Stelle eines Enzyms wird ein Biopolymer (Protein) in ausreichender Größe benötigt. Damit wird das Enzym membranrückhaltbar. Bei unseren Synzymen ersetzt man das Biopolymer durch ein nicht natürliches Polymer ausreichender Größe.



**Vorteile:**

- homogene Lösung ohne Stofftransportlimitierung
- Entkopplung der Verweilzeiten von Katalysatoren und Reaktanden

Abb. 5: Enzyme und Synzyme

Da die katalytische Aktivität (die sogenannte Wechselzahl) bei chemisch synthetisierten Homogenkatalysatoren häufig weit geringer ist als bei Biokatalysatoren, haben wir im Mittel 16 katalytisch aktive Zentren an ein lösliches Polymer gebunden. Dies erleichtert zusätzlich die Membranrückhaltung und ermöglicht pro Volumen so viele katalytisch aktive Zentren unterzubringen, daß hohe Raum-Zeit-Ausbeuten möglich werden. Es wurde zusammen mit der Degussa AG ein lösungsmittelstabiler, druckfester Membranreaktor entwickelt, in dem polymergebundene Homogenkatalysatoren bei so kurzer Verweilzeit eingesetzt werden können, daß unspezifische Nebenreaktionen diskriminiert werden können. Die Entwicklung hat den Pilotmaßstab erreicht. Die Produkte finden Anwendung als chirale Bausteine für die Pharma- und Agrosynthese.

Hydrierreaktionen sind in der Technik von großer Bedeutung. Dabei werden hohe Drucke, hohe Temperatur und häufig organische Lösungsmittel eingesetzt. Die entstandenen Moleküle sind normalerweise nicht chiral. Als Reduktionsmittel wird Wasserstoff einge-



setzt. Prinzipiell kann man eine Biohydrierung bei Normaldruck, Raumtemperatur und mit Wasser als Lösungsmittel durchführen. Dabei erhält man chirale Produkte. Man kann Wasserstoff als Reduktionsmittel einsetzen, aber auch wasserstoffhaltige Verbindungen, wie Glucose oder Ameisensäure. Ameisensäure ( $\text{HCOOH}$ ) ist besonders interessant, da nach Wasserstoffabspaltung  $\text{CO}_2$  entsteht, das einfach aus dem System entfernt werden kann.

Schon vor längerer Zeit hatte Prof. Sahm in einer methanolverwertenden Hefe (*Candida boidinii*) ein Enzym (Formiatdehydrogenase) identifiziert, das genau die eben beschriebene Reaktion katalysiert. Später war es Frau Prof. Kula, die die Bedeutung dieses Enzyms für präparative Hydrierungen erkannte. Wegen des hohen Preises dieses Biokatalysators blieb der Weg für eine praktische Umsetzung lange Zeit versperrt. Später haben wir erkannt, daß die Enzymproduktion in diesem Organismus wachstumsgekoppelt verläuft, was einen kontinuierlichen Prozeß ermöglicht. Methanol als Kohlenstoffquelle wird über Formaldehyd und Ameisensäure zu  $\text{CO}_2$  abgebaut. Für den letzten Schritt wird das Enzym Formiatdehydrogenase benötigt. Eine Mutante, die besonders viel von diesem Enzym zu synthetisieren vermag, hat also einen Wachstumsvorteil.

Diese Idee der kontinuierlichen Enzymfermentation wurde in einem 300-L-Fermenter verwirklicht, wobei mit Nährmedien gearbeitet wird, die mit sogenannten genetischen Algorithmen optimiert wurden. Eine spezielle Methanolregelung ermöglicht eine maximale Raum-Zeit-Ausbeute bezüglich des Zielproduktes (Formiatdehydrogenase). Es wurde ein Lizenznehmer gefunden. Das Enzym findet heute Anwendung in präparativen Biohydrierungen.

Eine wichtige biochemische Hydrierreaktion ist die reduktive Aminierung von  $\alpha$ -Ketosäuren zu optisch aktiven Aminosäuren.

Als Enzym wird eine L-Aminosäuredehydrogenase verwendet. Diese benötigt Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ) und ein Reduktionsmittel ( $\text{NADH}_2$ ). Die Abkürzung steht für Nicotinamid-Adenindinukleotid (NAD). Es handelt sich um eine Art molekulare Wasserstoffbatterie, die bei der Katalyse entladen (oxidiert) wird. Mit Wasserstoff wieder aufgeladen wird dieses Molekül durch ein zweites Enzym (Formiatdehydrogenase). Der Wasserstoff entstammt der Ameisensäure. Dabei entsteht als Nebenprodukt  $\text{CO}_2$ . Es stellte sich heraus, daß diese Biohydrierung auch zur Gewinnung nicht natürlicher Aminosäuren, für die kein genetischer Code besteht, eingesetzt werden kann. Die Wasserstoffüberträgermoleküle ( $\text{NAD}/\text{NADH}_2$ ) sind „von Haus aus“ zu klein, um in einem technischen Membranreaktor zurückgehalten zu werden. In der mikrobiellen Zelle wird dies durch eine selektive Biomembran erreicht. Durch Anbindung dieser Transportmetabolite an wasserlösliche Polymere konnte das Molekulargewicht so vergrößert werden, daß diese Moleküle nun membranrückhaltbar wurden, ohne ihre Funktion zu verlieren. Im Prinzip wurde die mangelnde Selektivität der technischen Membran durch Molekulargewichtsvergrößerung kompensiert. Bei der technischen Umsetzung haben wir ein Verfahren zur kontinuierlichen Nachdosierung von Komponenten des Multikatalysatorsystems auf der Basis der Bioreaktionstechnik entwickelt. Bisher limitierende Kosten für die Wasserstoffüberträgermoleküle (Coenzymkosten) wurden vernachlässigbar. Eine Kommerzialisierung erfolgte zusammen mit der Degussa AG am Beispiel der nicht natürlichen Aminosäure L-tert. Leucin, die als Baustein in der Pharmasynthese von Interesse ist.



Abb. 6: Kontinuierliche Enzymproduktion mit Methanol als Kohlenstoffquelle

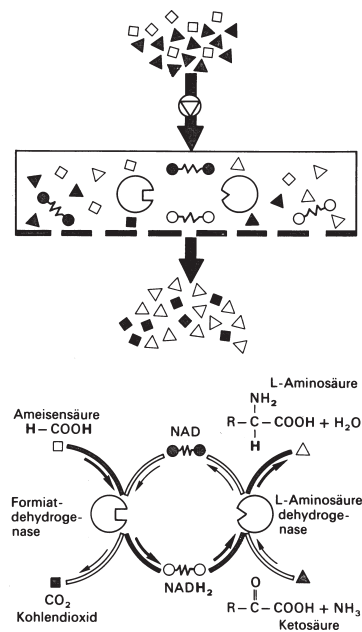


Abb. 7: Biohydrierung

Bei dem nächsten Beispiel geht es um eine Geräteentwicklung, die dazu beitragen kann, die Entwicklungszeiten für Bioprozesse künftig zu verkürzen. Bei der Überprüfung, ob Mikroorganismen für bestimmte synthetische Prozesse in Fermentationen einsetzbar sind, werden häufig hunderte von Schüttelkolben für verschiedene Stämme oder für verschiedene Mutanten eines Stammes in der Bioprozeßentwicklung eingesetzt. Der Schüttelvorgang soll für eine Vermischung und erforderlichenfalls für den Sauerstoffeintrag aus der Gasphase sorgen. Je besser Mikroorganismen jedoch wachsen, um so problematischer wird der Sauerstoffeintrag. Sie schnappen gleichsam nach Luft. Wer würde in einer vergleichbaren Situation auf die Idee kommen, sein Aquarium zu schütteln, um die Fische besser mit Sauerstoff zu versorgen? Der Aquarianer setzt einen Begasungsstein ein, mit dem möglichst Mikroblasen mit großer Oberfläche erzeugt werden. Wir haben im übertragenen Sinne ein Aquarium für Mikroorganismen entwickelt, bei dem die gesamte Bodenplatte in regelmäßigen Abständen feinste, mit einem Laser gebohrte Löcher enthält. Über diese Löcher erfolgt von unten die Erzeugung von Mikroblasen, die für einen hervorragenden Sauerstofftransport einerseits und eine Durchmischung andererseits sorgen. Das Gefäß muß also nicht mehr geschüttelt werden. Der Schüttelkolben hat sich zur Miniblasensäule gewandelt. Nunmehr können einfach Sensoren in das mechanisch nicht mehr bewegte Reaktionsgefäß eingesetzt werden. Außerdem wird die Nachdosierung von Medienkomponenten über die Sterilkappe am Kopf des Reaktionsgefäßes in einfacher Weise möglich. Die Kommerzialisierung erfolgte zusammen mit der Firma DASGIP mbH, Jülich. Sie bestand in der Entwicklung einer massiv parallelen Versuchstechnik, die im Labormaßstab Technikumsversuche ersetzen kann. Übliche Hardware-Regler wurden durch individuelle parameteradaptive Software-Regler ersetzt. Optimale Nachfütterungsstrategien (Speisenfolge für Mikroorganismen) wurden durch Integration von genetischen Algorithmen erreicht. Inzwischen sind 15 Anlagen in Betrieb.

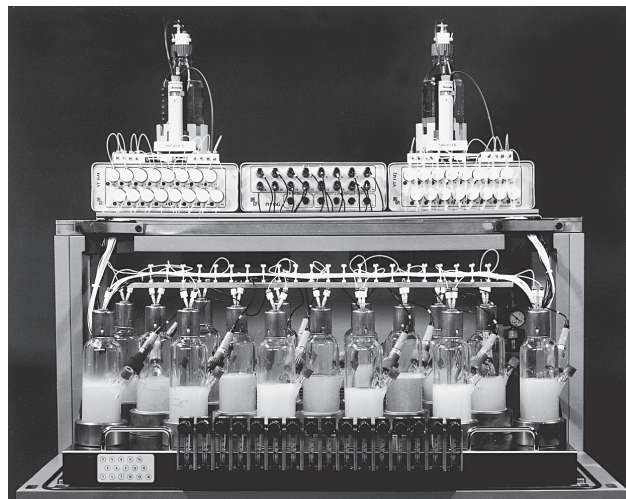


Abb. 8: Ein „Aquarium“ für Mikroorganismen

Auch bei dem letzten Beispiel geht es um eine Apparateentwicklung. In den letzten Jahren hat man zunehmend gelernt, Säugerzellen (auch menschliche Zellen) *in-vitro* zu züchten. Dies ist erheblich schwieriger als bei Mikroorganismen, da viele dieser Zellen mechanisch empfindlich sind und sehr spezifische Medien- und Kulturbedingungen erfordern. Daher ist die Maßstabsvergrößerung zum Teil immer noch ein Problem. Die Invention bestand in der Trägerfixierung von Säugerzellen in makroporösen Carriern, wobei eine gewebeähnliche Zelldichte erreicht wird. Eine blasenfreie Sauerstoffversorgung mit Silikonschläuchen mimikriert Lungenbläschen. Ein Wirbelschichtreaktor ermöglicht den Einsatz von so kleinen Trägerpartikeln, daß radiale Sauerstoffprofile in diesen Trägern vernachlässigbar werden.

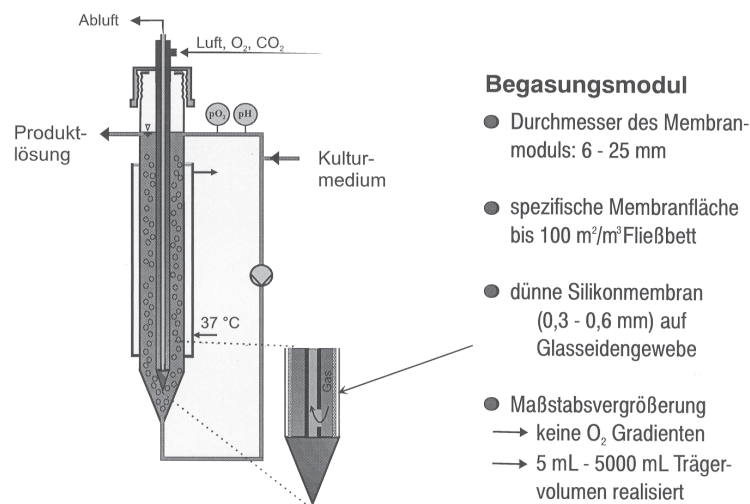


Abb. 9: Wirbelschicht-Bioreaktor

Die Innovation bestand in der Entwicklung von beschichteten Trägern, die von Säugerzellen „akzeptiert“ werden. Es wurde ein scale-up-fähiger Kreuzstrom-Wirbelschichtreaktor mit integrierter, blasenfreier Sauerstoffversorgung entwickelt. In diesem Reaktor bestehen keine axialen oder radialen Konzentrationsprofile. Eine Kommerzialisierung erfolgte mit der Firma Papaspyrou biotechnologie GmbH, Jülich. Am Beispiel der Produktion von monoklonalen Antikörpern mit Hybridomazellen. Mit der Firma MainGen GmbH, Frankfurt, wird die Vermehrung von humanen Stammzellen im Bioreaktor bearbeitet.

Mit meinen Beispielen wollte ich zeigen, daß Invention und Innovation von vergleichbarer Bedeutung sind. Was nützen die schönsten Ideen ohne Bemühungen um ihre praktische Umsetzung? Was nützt alle Erfahrung im Umsetzen guter Ideen, wenn keine neuen Ideen

generiert werden? Diese mehr rhetorisch gemeinten Fragen sind für mich ein Argument für eine noch stärkere Verzahnung von Lehre, Forschung und Umsetzung. Sie sind auch ein Argument für eine Zusammenarbeit von Wissenschaftlern ganz unterschiedlichen Alters. Die Spontanität der Jugend und die Erfahrung der Älteren müssen nach meiner Überzeugung in dem Kreislauf von Invention und Innovation zusammenkommen. In diesem Sinne möchte ich mich zum Abschluß bei den Mitarbeitern vom Institut für Biotechnologie der Forschungszentrum Jülich GmbH besonders bedanken.

---

Prof. Dr. Christian Wandrey  
Direktor am Institut für Biotechnologie · Institut 2  
Forschungszentrum Jülich  
Leo-Brandt-Str. · D-52428 Jülich